



TITLE:

持続性サルファ剤Binoxinの尿路感染症に対する応用

AUTHOR(S):

稲田, 務; 日野, 豪; 本郷, 美弥

CITATION:

稲田, 務 ...[et al]. 持続性サルファ剤Binoxinの尿路感染症に対する応用. 泌尿器科紀要 1959, 5(12): 1257-1260

ISSUE DATE:

1959-12

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/111870>

RIGHT:

持続性サルファ剤 Binoxin の尿路感染症に対する応用

京都大学医学部泌尿器科教室（主任 稲田 務教授）

教	授	稲	田	務
助	手	日	野	豪
大	学	院	学	生
本	郷	美	弥	

Treatment of Urinary Tract Infections with a
Long-acting Sulfonamide, Binoxin

Tsutomu INADA, Takeshi HINO and Haruya HONGO

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

(Director : Prof. T. Inada)

This report deals with clinical research for treatment of urinary tract infections with a long-acting sulfonamide, Sulfadimethoxine (Binoxin).

This drug achieved high plasma concentrations within three to six hours and maintained them for at least 24 hours following single oral dose of 1 and 2 grams.

24 and 48 hours after administration about 24.0~27.0% and 38.0~42.0% of an administered dose of this drug were recovered in the urine.

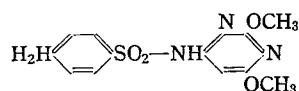
Sulfadimethoxine was administered orally to a healthy adult in dose of 1 gram the first day followed by 0.5 grams for four successive days, to the second subject in dose of 1 gram the first day followed by 0.5 grams every twelve hours for four successive days and to the third subject in dose of 2 grams the first day followed by 1 gram for four successive days. The third administration method was most successfully to let maintain the level on the same level to that of 24 hours after the first administration.

Binoxin was used for urinary tract infections containing 5 cases with acute cystitis (1 significantly effective, 3 : effective, 1 poorly effective), 2 cases with chronic cystitis (1 poorly effective, 1 not effective), 1 cases with acute pyelitis (effective), 4 cases with chronic pyelitis (2 effective, 2 not effective) and 6 cases with NGU (1 significantly effective, 4 : effective, 1 : poorly effective).

Penicillin の発見以来、抗生物質の華々しい発展にかくれて比較的等閑視されて来た Sulfa 剤が再び脚光を浴びる様になった。即ち持続性 Sulfa 剤がそれである。即ち1954年 Roche 社に於て発見された Sulfadimethoxine が、最近同社に於て臨床効果が確認され、Madribon と名付けて発売され、本邦に於て塩野義製薬 K K が Binoxin として製品化する事になった。我々は本剤の提供をうけて尿路感染症に使用する機会を得たのでここに報告する。

Binoxin について

Binoxin は Diazin 系 Sulfa 剤で次の構造式を有している。



4-Sulfanilamido-2,6-dimethoxy-pyrimidine

無色、無味、無臭の結晶で融点は、200~202°C、他の Sulfa 剤同様溶解度は pH により左右され、pH 3.1~5.7 で 4.6~7.2mg/dl、pH 6.2~7.06 で 13~58 mg/dl の水溶性を示すといわれている。又他の Sulfa

剤に比し毒性が少く、マウスに対し1回投与 10g/kg にて毒性を示さず、LD₅₀ は 16g/kg 以上されている。因に Sulfadiazine のマウスに対する LD₅₀ は 1.8~2.2g/kg, Sulfamethazine は 1.9 g/kg とされている。

抗菌力は in vitro にてほぼ Sulfadiazine と等しく、in vivo にてマウス又はラッテを用いた実験では Staph. aur. haem., Klebsiella pneum. DHD, Proteus vulgaris に対し CD₅₀ (curative dosis 50%) は経口投与にて 10mg/kg, Pneumoc. Type 1, E. coli 1346 に対し 25~50mg/kg と非常に有効な結果

が示されている。

吸収と排泄

健康成人男子に対し本剤の経口投与を行い、血中及び尿中濃度を測定した。1回投与及び連続投与を行つて観察し、1回投与法では1.0g、及び2.0g投与につき観察し、連続投与法では初回1.0g以後毎24時間0.5g投与、初回1.0g以後毎12時0.5g投与及び初回2.0g以後毎24時1.0g投与につき比較検討した。その成績は表1に示す如くである。

1回投与に於ては1.0g投与及び2.0g投与例共6時

表1 Binoxin 経口投与時の血中濃度の推移

症例 (性及び体重)			初回投与後の時間							
			1	3	6	12	24	48	72	96
1.0g 1回投与	♂ 56kg	総量	1.6	5.2	8.4	6.6	5.6	1.8		
		遊離型	1.6	5.0	7.8	6.2	5.2	1.4		
2.0g 1回投与	♂ 68kg	総量	2.3	8.8	12.2	10.2	9.0	3.8		
		遊離型	2.2	8.0	10.8	9.4	8.0	3.6		
初回1g, 以後 毎24時0.5g投与	♂ 62kg	総量			8.0		5.8			
		遊離型			7.2		5.0	3.8	2.6	2.8
初回1g, 以後 毎12時0.5g投与	♂ 62kg	総量			8.6	7.0	11.0	10.2	13.8	14.6
		遊離型			7.2	5.4	8.6	9.0	11.0	10.6
初回2g, 以後 毎24時1.0g投与	♂ 55kg	総量			12.8		8.4	8.0	8.4	8.4
		遊離型			10.0		6.8		6.4	

間後に最高値を示し、1.0g投与例では総量 8.4mg/dl, 遊離型は 7.8mg/dl, 2.0g投与例では総量 12.2mg/dl, 遊離型 10.8mg/dl であり、以後漸次減少するが、24時間後も尚最高値の2/3~3/4の高値を示し、48時間後も尚最高値の1/3~1/4量認められた。

連続投与に於ては、初回1.0g以後毎24時0.5g投与にては初回投与後24時間にて総量 5.8mg/dl, 48時間後 3.8mg/dl, 72時間後 13.8mg/dl, 96時間後 2.8mg/dl と漸次血中濃度が低下する傾向を示し、逆に初回1.0g以後毎12時0.5g投与にては、初回投与後12時間にて総量 7.0mg/dl, 24時間 11.0mg/dl, 48時間 10.2mg/dl, 72時間 12.8mg/dl, 96時間 14.6mg/dl と漸次上昇する傾向を示した。初回2.0g以後毎24時1.0g投与では初回投与後24時間の総量 8.4mg/dl で48,

表2 尿中排泄率(排泄量)
(1回投与)

投与量	24時間		48時間	
	総量	遊離型	総量	遊離型
1g	27.0% (270mg)	13.0% (480mg)	42.0% (130mg)	24.8% (280mg)
2g	24.0% (420mg)	14.0% (760mg)	38.0% (240mg)	26.0% (520mg)

72, 96, 時間後に於てこれとほぼ、同量の値を示した。即ちこの三者に於て初回2.0g以後毎24時1.0g投与法が平均した血中濃度を得るのに最も適当な投与法と思われた。

尿中排泄率は表2に示す如く、1.0g及び2.0g 1回経口投与に於て24時間で総量24.0~27.0%, 遊離型13.0~14.0%, 48時間で総量38.0~42.0%, 遊離型24.0~26.0%で、従来の Sulfa 剤に比し低値を示した。尿中アセチル化率は30~50%であつた。

臨床成績

膀胱炎7例、腎盂炎5例、非淋菌性尿道炎6例、計18例について臨床観察を行った。

1. 膀胱炎 (表3)

表3 膀胱炎

病型、合併症	年齢・性	尿鏡検	投 与 法 (総 量)	投与期間	尿見の改善	細菌の消失	自覚症状の消失	効 果
急性	性	27 ♂	桿菌+ 初回2.0g 以後毎24時1.0g (9.0g)	8日	+	+	+	+
〃		35 ♂	桿菌+ 球菌+ 〃	8日	+	-	+	+
〃		21 ♂	桿菌+ 〃	8日	+	-	+	+
〃		40 ♂	桿菌+ 初回1.0g 以後毎24時0.5g (4.5g)	8日	+	-	+	+
〃		19 ♂	桿菌+ 球菌+ 〃	8日	+	-	-	±
慢性前立腺癌		74 ♂	桿菌+ 球菌+ 初回1.0g 以後毎24時0.5g (5.5g)	10日	-	-	+	±
慢性前立腺癌術後		70 ♂	桿菌+ 球菌+ 初回2.0g 以後毎24時1.0g (9.0g)	8日	-	-	-	-

急性膀胱炎5例及び慢性膀胱炎2例につき観察した。急性膀胱炎の症例はすべて外来患者であり、いずれも頻尿、排尿痛を訴え、全例に尿中白血球を証明した。投与期間はいずれも8日で、初回2.0g、以後毎24時1.0g投与例は3例であり、この内1例は自覚症状は4日にて完全に消し、尿中白血球及び細菌の消失

を見た。他の2例は細菌の消失は見なかつたが自覚症状は4~8日にて完全に消失し、尿所見もいちぢるしく改善された。慢性膀胱炎の2例はいずれも排尿痛を訴え、1例は10日間の投与にて排尿痛消失するも尿所見の改善を見ず、他の1例は8日間総量9.0g投与するも無効であつた。副作用は全例に見られなかつた。

表4 腎盂炎

病型・合併症	年齢・性	尿鏡検	投 与 法 (総 量)	投与期間	尿所見の改善	細菌の消失	その他効果	
急性	性	32 ♂	桿菌+ 初回2.0g 以後毎24時1.0g (5.0g)	4日	+	-	2日後熱下	+
慢性左腎・尿管絶石		34 ♂	桿菌+ 初回1.0g 以後毎24時0.5g (3.0g)	3日	+	-		+
慢性左尿管絶石		38 ♂	桿菌+ 初回2.0g 以後毎24時1.0g (9.0g)	8日	+	-		+
慢性尿管皮膚吻合術後	性	74 ♂	桿菌+++ 球菌+ 初回2.0g 以後毎24時1.0g (5.0g)	4日	-	-	下熱せず	-
慢性尿管絶石		68 ♀	桿菌+ 初回1.0g 以後毎24時0.5g (3.5g)	6日	-	-		-

2. 腎盂炎 (表4)

急性腎盂炎1例、慢性腎盂炎4例、計5例に使用した。急性腎盂炎の1例は弛張熱があつたが、初回2.0g以後、毎24時1.0g投与にて3日目下熱した。尿所見はいちぢるしく改善されたが細菌消失は見られなかつた。慢性腎盂炎の4例中2例に尿中白血球のいちぢるしい減少が見られた。他の2例は全く無効で、尿管皮膚吻合術を行った1例に於ては39.0~40.2°Cの弛張熱が見られたが初回2.0g、以後毎24時1.0g投与(4日間)にて全く下熱しなかつた。

副作用は全例に見られなかつた。

3. 非淋菌性尿道炎 (表5)

6例につき観察した。全例尿道口排膿、排尿時不快感乃至排尿痛を訴え、分泌物中に多数の白血球と共にブドウ球菌が認められた。いずれも8日間にわたつて投与を行った。投与方法として初回2.0g、以後毎24時1.0g投与例4例、初回1.0g、以後毎24時0.5g投与例2例であり、投与総量は9.0g及び4.5gであつた。全例共分泌物の減少乃至消失が見られ、1例を除きすべての自覚症状の消失を見た。細菌消失は1例に

表5 非淋菌性尿道炎

症例(年齢・性)	尿 鏡 検	投 与 法 (総 量)	投与期間	分泌物所 見の改善	細菌 消	自覚症の 失	効 果
20 ♂	球菌 +	初回2.0g 以後毎24時1.0g (9.0g)	8	+	—	+	++
25 ♂	球菌 +	〃	8	+	—	+	+
38 ♂	球菌 +	〃	8	+	—	+	+
21 ♂	桿菌 + 球菌 +	〃	8	+	—	—	±
25 ♂	球菌 +	初回1.0g 以後毎24時0.5g (4.5g)	8	+	—	+	+
32 ♂	球菌 +	〃	8	+	+	+	+

見られたのであった。副作用は全例に見られなかった。

総 括

本剤の特徴とする所は長時間作用性 (long-acting effect) にある。Boeger は従来の Sulfa 剤である Sulfasoxazole (Gantrisin) と比較して Sulfasoxazole は経口投与後 2～4 日間にて peak level に達し、24時間後の血中濃度は peak level の約1/4に減少するのに対し、Sulfadimethoxine (Binoxin) は投与後 6～8時間にて peak level に達し、24時間後尚 peak level の4/5の濃度を有し、Sulfasoxazole が投与後 8時間で約50%尿中に排泄されるのに対し、本剤は僅かに 6%排泄するにすぎない事を認めている。我々の観察に於ても24時間後に peak level の2/3～3/4量の血中濃度を証明し、尿中排泄率は48時間に於ても総量40%前後にとどまる事を知った。

血中濃度より連続投与法を比較して見て初回 1g, 以後毎24時0.5g 投与では24, 48, 72及び96時間目の血中濃度が低く、しかも漸次濃度が減少する様に思われ、又初回1.0g 以後、毎12時0.5g 投与では72及び96時間後の濃度が2.0g 1回投与時の peak level より高く、且つ漸次濃度が上昇する様に思われた。初回2.0g, 以後毎24時1.0g 投与では24, 48, 72, 96時間後の血中濃度がほぼ等値を示し、血中濃度から見てこの投与法が最も適当な様に思われた。

膀胱炎、腎盂炎、非淋菌尿道炎、計18例について臨床観察を行い、急性膀胱炎5例に対し著効1, 有効3, やや有効1, 慢性膀胱炎2例に

対しやや有効1, 無効1, 急性腎盂炎1例に有効, 慢性腎盂炎4例に対し有効2, 無効2, 非淋菌性尿道炎6例に対し著効1, 有効4, やや有効1の成績を得た。慢性尿路感染に対しては充分な効果は得られなかったが、慢性症の場合は殆んど総ての場合に慢性化の原因となる泌尿器合併症を伴うものであり、この原因が除去されぬ限り効果を期待する事は出来ないが、これは総ての化学療法剤につき言える事である。本剤が治療効果の上で従来の Sulfa 剤と変わらず、長時間作用性で、副作用が少い事から従来の Sulfa 剤に代るべきものとして注目値する。

文 献

Madribon 文献集

- 1) Boeger, W. P.: A New Long-acting Antibacterial Sulfonamide "Madribon": A Comparative Study.
- 2) Ross, S., Puig, J. R. and Zaremba E. A.: Sulfadimethoxine, a New Long Acting Sulfonamide, Some Preliminary Clinical and Laboratory Observations in Infants and Children.
- 3) Brandman, O. et al: Blood Level and Urinary Excretion of a Long-acting Sulfonamide, Madribon, in Man.
- 4) Koechlin, B. A. et al A Comparative Study of the Metabolism and the Urinary Excretion of Madribon.
- 5) Loff, W. A.: A Clinical Study with Sulfadimethoxine in Cystitis associated with paraplegia.